

HEMODİYALİZ VE AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ HASTALARININ HEPATİT B AŞISINA KARŞI İMMÜN YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF ANTI-BODY RESPONSE OF HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS TO HEPATITIS-B VACCINE

Aytekin ALÇELİK*, Zerrin BİCİK**, Talat BAHÇEBAŞI***,
Elif AÇIKGÖZ****, Mustafa YILDIRIM*, Elif ÖNDER*

ÖZET

Amaç: Hemodiyaliz hastaları, Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu yönünden toplumun diğer kesimlerine göre daha yüksek risk altındadır. Hepatit B aşısı ile sağlıklı insanlarda aşya karşı yeterli antikor yanıtı (yaklaşık %90) alınırken, kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında bu oran %50–70 düzeylerinde kalmaktadır. Bu çalışmada, diyaliz hastalarında çift doz rekombinant hepatit B aşısına karşı yanıt oranlarının ve antikor oluşmasında rol olabilecek çeşitli faktörlerle renal replasman türünün etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 2004-2005 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyaliz Merkezi'nde hemodiyaliz ve sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) programında olan 37 (19 erkek, 18 kadın) hasta dahil edilmiştir. Hastalara 0, 1, 2, ve 6. aylarda çift doz (40µg) olmak üzere toplam dört kez rekombinant DNA kökenli HBV aşısı intramusküler olarak yapılmıştır. Hastaların antikor yanıtları son doz aşılamadan bir ay sonra ELISA testi ile saptanan Anti-HBs titrasyon düzeylerine göre belirlenmiştir.

Bulgular: Otuz yedi hastanın 6 (%16,2)'sında aşı yanıtı alınmazken; 15 (%40,5) hastada düşük yanıt, 16 (%43,2) hastada tam yanıt saptandı. Hemodiyaliz hastaları ile periton diyalizi hastaları arasında antikor yanıtı açısından fark saptanmadı (p>0,05). Hemoglobin, total kolesterol, trigliserit, albumin düzeyleri, diyaliz türü, diyaliz süresi ve cinsiyet ile antikor yanıtları arasında korelasyon izlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Hepatit B aşısına yanıt oranı normal popülasyona göre düşük olup yanıtızlık nedeni multifaktöriyel gibi gözükmetedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, kronik böbrek yetmezliği, aşılama

ABSTRACT

Objective: Hemodialysis patients are at higher risk for Hepatitis B virus (HBV) infection when compared with the rest of the population. Adequate antibody response (approximately 90%) is achieved when healthy individuals are immunized with HBV vaccine; however, the response is about 50% and 70% in chronic renal failure (CRF) patients. In this study, it is aimed to assess the influence of different factors and the type of renal replacement, for antibody response to double dose of recombinant HBV-vaccine in dialysis patients.

Materials and methods: In this retrospective study, we included 37 patients (19 males, 18 females) who were in the schedule of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) at the Dialysis Center of Düzce University Hospital between 2004 and 2005. The patients were administered double doses of recombinant DNA derived HBV vaccine IM for four times at 0, 1, 2, and 6 months. The patients' antibody responses were determined

Date received/Dergiye geldiği tarih: 12.03.2007

* Düzce Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar: aytekinalcelik@yahoo.com)

** Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

*** Düzce Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

**** Gazi Üniversitesi, Gazi Tıp Fakültesi, Hemodiyaliz Ünitesi, Ankara, Türkiye

- Bu araştırma Nefroloji ve Transplantasyonda Enfeksiyon Kongresi, 27–30 Nisan 2005, İzmir' de sunulmuştur.

one month after the last dose of HBV-vaccine administration, according to the Anti-HBS titrations that are evaluated by ELISA test.

Results: Six of the 37 patients (16.2%) had no response to the vaccine, while 15 patients (40.5%) had low response and 16 patients (43.2%) had complete response. There was no difference between hemodialysis patients and peritoneal dialysis patients in terms of the antibody response ($p>0.05$). Levels of hemoglobin, total cholesterol, triglyceride and albumin, type and duration of dialysis, and gender were not correlated with the antibody response ($p>0.05$).

Conclusion: As a result, for dialysis patients, antibody response to the HBV-vaccine is lower than that in the healthy population and this decline in response seems to be multifactorial.

Key words: Hepatitis B, chronic renal insufficiency, vaccination

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) infeksiyonu tüm dünyada önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. Sağlıklı kişilere göre kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B, hepatit C, Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein Barr Virus (EBV) başta olmak üzere viral enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Bunun sebebi hastaların uzun süre diyalize girmesi, intravenöz ilaç kullanmaları, sık olarak kan ve kan ürünleri almaları ve immun sistemlerinin üremi nedeniyle baskılanmış olmasıdır (9).

Kronik enfeksiyonların varlığı, bu hasta popülasyonunda morbidite ve mortaliteyi artıran faktörlerden birisidir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarının hepatit B'ye karşı aşılınmaları büyük önem taşımaktadır. Hepatit B aşısı hemodiyaliz hastalarında, HBV enfeksiyonuna karşı korumada etkili olmakla beraber, bu grup hastalarda antikor yanıtları çeşitlidir (16). Son dönem böbrek yetmezliği hastaları, üremi sebebiyle immun sistemlerinin baskılanması sonucu düşük aşılama yanıtlarına sahiptirler. Normal sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında diyaliz hastalarında daha düşük antikor titreleri oluşmakta ve yeterli antikor titrelerini sürdürmeleri de daha kısa süreli olmaktadır (14). Aşılınmaya rölatif antikor yanıtı renal yetmezliğin derecesiyle ilişkili olmakla beraber, diyaliz türü ile alakalı değildir (11).

Hemodiyaliz hastaları, HBV enfeksiyonu yönünden toplumun diğer kesimlerine göre daha yüksek risk altındadır. HBV enfeksiyonu sonrası kronik karaciğer hastalığı gelişme riskinin %3–10 oranında olduğu bildirilmektedir (2). Ülkemizde, Türk Nefroloji Derneğinin 1999 yılı verilerine göre HBs Ag pozitif hemodiyaliz hastası oranı % 7,5 iken, 2003 yılında bu oran %4'e gerilemiştir (7). Bu sonuçlar her geçen gün artan diyaliz kalitesi ve titiz aşılama çalışmaları ile ilişkili olabilir. Hepatit B aşısı ile sağlıklı insanlarda aşuya karşı yeterli antikor yanıtı (yaklaşık %90) alınırken, KBY hastalarında bu oran %50–70 düzeylerinde kalmaktadır. Çift doz aşılama uygulamasıyla birlikte bu oran %70'lerin üzerine çıkarılabilmektedir (16).

Bu çalışmada, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmakta olan KBY hastalarında çift doz rekombinant hepatit B aşısına karşı yanıt oranlarının araştırılması ve antikor oluşmasında rol olabilecek çeşitli faktörlerle renal replasman türünün etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, 2004–2005 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyaliz Merkezi'nde hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) programında olan, en az altı aydır merkezimizde takip edilen ve kayıtları yeterli olan 37 hasta alındı. Aşılama bilgileri yetersiz olan, takipten çıkan veya başka bir merkezde diyaliz desteği alan hastalar çalışmadan çıkartıldı. İmmunosüpresif tedavi alan hastalar da araştırmaya dahil edilmedi. Bu gibi hasta seçimini sınırlayıcı faktörler nedeniyle, çalışmamızı az sayıda bir grup üzerinde yapmak zorunda kaldık. Hastaların sosyodemografik özellikleri, diyaliz tedavi özellikleri ve aşılama durumlarına ait veriler hasta kayıtlarından alındı. Hemodiyaliz hastalarına haftada 2 ya da 3 kez bikarbonatlı diyaliz uygulanıyordu. SAPD hastaları standart SAPD (8000cc/gün) yapmakta idi.

Hastalara 0, 1, 2, 6. aylarda çift doz (40µg) olmak üzere toplam dört kez rekombinant DNA kökenli HBV aşısı deltoit kas içine intramusküler olarak yapılmıştır. Aşılar önerilen ticari koşullara göre saklandı. Çalışmamızdaki sonuç antikor değerleri, dört doz aşılama sonrasında her bir olgunun serumunda, ELISA ile saptanan anti-HBs titrasyon düzeylerine göre belirlendi. Antikor yanıtları; tam yanıt (>100 IU/mL), düşük yanıt (10-100 IU/mL) ve yanıtız (<10 IU/mL) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu hastalarda cinsiyet, diyaliz süresi, diyaliz tipi, hemoglobin, trigliserit, total kolesterol, albumin ve CRP düzeyleriyle antikor yanıtı ilişkileri incelendi.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 (SPSS inc., Chicago, Illinois, ABD) programında yapıldı. Veriler ortalama \pm SE olarak verildi. Gruplar arasındaki farkların karşılaştırılmasında "ki-kare" testi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Antikor yanıtı ile çeşitli risk faktörleri arasında korelasyon lojistik regresyon analizi ile araştırıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya ortalama 32 (7-85) aydır diyalize giren, yaş ortalamaları: $54 \pm 2,8$ olan toplam 37 (19 erkek, 18 kadın) hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1' de karşılaştırılmıştır.

Hastaların antikor yanıtları son doz aşılamaadan bir ay sonra ölçülen anti-HBs titrasyon değerleri ile belirlendi. 37 hastanın 6 (%16,2)'sında aşuya yanıt sağlanamazken; 15

Tablo 1. Diyaliz hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

| Demografik özellikler ve laboratuvar | Hemodiyaliz (n=21) | Periton diyalizi (n=16) | P değeri |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|----------|
| Cinsiyet (E/K) | 11/10 | 8/8 | - |
| Yaş (yıl) | 56,24 ± 3,7 | 52,31 ± 4,4 | 0,500 |
| Diyaliz süresi (ay) | 41,14 ± 5,6 | 20,56 ± 2,2 | 0,005 |
| Total Kolesterol (mg/dL) | 174,8 ± 9,1 | 174,5 ± 11,3 | 0,984 |
| Trigliserit (mg/dL) | 222,9 ± 16,7 | 131 ± 17,6 | 0,001 |
| CRP (mg/L) | 11,6 ± 5,1 | 50,1 ± 9,3 | 0,001 |
| iPTH (pg/mL) | 355,9 ± 77,2 | 252 ± 36 | 0,262 |
| Albumin (g/dL) | 3,8 ± 0,1 | 3,6 ± 0,1 | 0,327 |
| Son anti-HBs titresi(mIU/mL) | 167,5 ± 63,3 | 372,3 ± 103,3 | 0,085 |
| ALT (U/mL) | 24,3 ± 3,9 | 18,6 ± 2,8 | 0,292 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10,2 ± 0,2 | 10,3 ± 0,3 | 0,794 |

(CRP: C reaktif protein, iPTH: intakt parathormon)

Tablo 2. Antikor yanıtının hasta gruplarına göre dağılımı

| Hastalar | (n) | Antikor yanıtı (anti-HBs düzeyi) | | |
|------------------|------|----------------------------------|----------------------------|------------------------|
| | | Yanıtız (<10 IU/ml) | Düşük yanıt (10–100 IU/ml) | Tam yanıt (>100 IU/ml) |
| Hemodiyaliz | (21) | 3 (14,3) | 11 (52,4) | 7 (33,3) |
| Periton diyalizi | (16) | 3 (18,8) | 4 (25,0) | 9 (56,3) |
| Toplam | (37) | 6 (16,2) | 15 (40,5) | 16 (43,2) |

(P > 0,05; her iki grup için)

(%40,5) hastada düşük yanıt, 16 (%43,2) hastada tam yanıt saptandı. Üç hastada ilk aylarda elde edilen yüksek titreli yanıt 6 ay içinde düşerek düşük titreli yanıtta geriledi. Hemodiyaliz hastaları ile periton diyalizi hastaları arasında antikor yanıtı açısından fark saptanmadı (p>0,05). Antikor yanıtının hasta gruplarına göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Yapılan korelasyon analizinde; total kolesterol, trigliserit, albumin düzeyleri, diyaliz süresi ve cinsiyet ile antikor yanıtı arasında korelasyon izlenmedi (p>0,05). CRP değeri yüksek olan 20 hastada saptanan yanıt oranı (%95,0) CRP değeri normal olan 17 hastada saptanan yanıt oranından (%70,6) daha yüksek bulundu. Ancak CRP yüksekliği ile antikor yanıtı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,073). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı az olduğu için alt grup analizleri yapılamadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda otuz yedi hastanın 6 (%16,2)’sında aşı yanıtı alınmazken; 15 (%40,5) hastada düşük yanıt, 16 (%43,2) hastada tam yanıt saptandı. Hemodiyaliz hastaları ile periton diyalizi hastaları arasında antikor yanıtı açısından fark saptanmadı (p>0,05).

Diyaliz replasman tedavisi almakta olan hastalar tipik olarak, üremik olmayan popülasyonla karşılaştırıldıklarında

hepatit B aşısına karşı suboptimal bir yanıt verirler (8). KBY hastalarında hem humoral hem de hücreyel yanıtlar azalmıştır. Sağlıklı bireylerde %90’ın üzerinde bağışıklık yanıtı alınırken, KBY hastalarında daha düşük oranda (%50–60) bir yanıt alınmaktadır (1, 16). Aşı yanıtını etkileyen birçok faktör mevcuttur. Dumann ve arkadaşları yetersiz antikor yanıtı alınan hastalarda IL–2 üretiminin azalmış olduğunu saptadılar (5). Egea ve arkadaşları ise antikor yanıtındaki yetersizliği, HbsAg’ nin antijen sunan hücreler tarafından yeterince alınamamasına ve T lenfositlere sunulmamasına bağlamışlardır (6). Çalışmamızda IL–2 düzeyleri bakılamamıştır.

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda anti-Hbs pozitifliğini Leblebicioğlu ve arkadaşları (13) %32,5, Sümer ve arkadaşları (19) %68,4, Şencan ve arkadaşları (20) %62,5 olarak saptamışlardır. Bizim hemodiyaliz hastalarımızın aşuya yanıt oranı %83,8, bu grubun içinden düşük yanıt verenleri çıkaracak olursak %43,2’dir. Aşı yanıt oranlarımız uluslararası literatürle benzer nitelikte kabul edilebilir. Ülkemizdeki verileri tarih sırasına göre inceleyecek olursak, çalışma tarihleri günümüze yaklaştıkça aşı yanıt oranlarında artış göze çarpmaktadır. Buradaki etkili olan faktörler; çift doz aşılama geçiş, HBV yönünden hastaların daha sıkı taranması, diyaliz makinelerinin ayrılması, kan transfüzyonu sıklığındaki azalma olabilir.

Aşı yanıtı üzerine yaş, diyaliz süresi, Anti-HCV pozitifliği, nutrisyon, kronik inflamasyon, CRP, albumin düzeyleri gibi faktörlerin etkisinin olduğu veya olmadığında dair çeşitli yayınlar mevcuttur (4, 10, 14). Çalışmamızda bu faktörlerden hiçbiri ile aşı yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Aşıya yanıtta cinsiyet de önemli bir faktör gibi görünmektedir. Kadınlarda serokonversiyonun daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (15). Hastalarımızda cinsiyetler arasında aşıya yanıtta ise farklılık gözlenmedi.

Bazı yazarlar CAPD replasman tedavisi gören hastaların, hemodiyaliz hastalarına göre daha fazla antikör yanıtı gösterdiklerini bildirmektedirler (17,21). Ancak, Fabrizi ve arkadaşlarının yakın bir zamanda yaptıkları meta-analizde diyaliz türünün aşı yanıtı üzerine etkisinin olmadığını bildirilmiştir (8). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada da CAPD ile hemodiyaliz hastaları arasında, aşıya yanıt açısından bir fark saptanmamıştır (4). Bizim çalışmamızda da diyaliz replasman türü ile aşı yanıtı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Aşı şeması ve aşı dozu konusunda çeşitli görüşler vardır. En sık kullanılan protokol 0,1 ve 6. aylarda çift doz rekombinant aşı yapılmasıdır. Çift doz aşı ile yanıt oranında % 20-40 oranında artış sağlanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında üç yılın sonunda koruyucu titrenin devam ettiği hasta oranı %65-70 kadardır (18). Çok sık olarak uygulanmamakla birlikte, KBY hastalarında 80µg aşı ile yanıt oranlarında artma olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Geçen yıl yapılan bir çalışmada KBY hastalarında, artan aşı dozu ile aşı yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (3). Bizim diyaliz ünitemizde 0, 1, 2, 6. aylarda çift doz (40µg) olmak üzere toplam dört kez rekombinant DNA kökenli HBV aşısı deltoid kas içine intramusküler olarak uygulanmaktadır.

HD hastalarında inflamatuvar sitokinlerden bazılarının üretimini artırması veya diğer bir kısmının klirensinin azalması sonucu immunitenin zayıflamasına bağlı olarak mortalite riskinin artacağı bildirilmektedir (12). Bu nedenle, KBY hastalarının HBV'ne karşı aşılınmaları ve immun yanıtın gelişmesinin yakından takibi çok önemlidir.

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı yanında, düşük titreli antikör yanıtına sahip hastaların daha ileriki dönemlerde antikör yanıtını kaybedip kaybetmeyeceklerine dair takibi olmaması gibi bir takım sınırlayıcı faktörler mevcuttur. Ancak yine de çalışma sonuçlarımız güncel literatür bilgileriyle uyumlu olarak izlenmektedir.

Sonuç olarak, hepatit B aşısına yanıt oranı normal popülasyona göre düşük olup yanıtızsızlık nedeni multifaktöriyel gibi gözükmektedir. Literatürde bu konu hakkında yapılmış çalışmalarda aşı yanıtlarını etkileyen faktörlerle ilgili değişik sonuçlar mevcut olmakla birlikte, hemen hepsindeki ortak faktör aşının çift doz yapılmasıyla antikör yanıtının artmasıdır. Ülkemizde daha yeni diyaliz-aşı yanıtı çalışmaları yapıldıkça, aşı yanıt oranlarının güncel literatüre benzer nitelikte çıkacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Buti M, Viladamin L, Jardi R. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12:144-147.
2. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA, Sesso RC, Gaspar AM, Ajzen H. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:240-246.
3. Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract* 2006; 103:87-88.
4. Doğukan A, Taşkapın H, Güven M, Tokgöz B, Oymak O, Utaş C. Prediyaliz, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında çift doz hepatit B aşısına yanıt. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1999; 4:192-194.
5. Dumann H, Meuer S, Meyer KH, Kohler H. Hepatit B vaccination and interleukin 2 receptor expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38:1164-1168.
6. Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh Z, Schlossman SF, Alper CA, Yunis EJ. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991; 173:531-538.
7. Ekrem E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye 2003 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. 2004; PP 26-27.
8. Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1105-1112.
9. Hollinger BF. Factors influencing the immune response hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87:36-40.
10. Ibrahim S, el-Din S, Bazzal I. Antibody level after hepatitis-B vaccination in hemodialysis patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:1953-1957.
11. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 7:9-11.
12. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:236-244.
13. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Cengiz K, İşlek İ. Hemodiyaliz hastalarında hepatit belirleyicilerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1993; 27:321-326.
14. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine* 2005; 23:3957-3960.
15. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73:417-420.
16. Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urrea JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:239-245.

17. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardoski ZJ, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88:448-52.
 18. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogcl W, König P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:1041-1045.
 19. Sümer H, Şanlıdağ T, Sümer Z, Poyraz Ö. Hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve hepatit D'nin serolojik göstergeleri. *Viral Hepatit Dergisi* 1997;2:109-110.
 20. Şencan İ, Şahin İ, Çatakoğlu N, Üsküdar O, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Kronik hemodiyaliz hastalarında Hepatit B ve C belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 8:463-466.
 21. Touraine JL, Touraine F, Revillard JP, Brochier J, Traeger J. T lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron* 1975; 14:195-298.
-